Ueber die Art des Wachsthums primärer Carcinome.

Inaugural-Dissertation
verfasst und der
hohen medicinischen Facultät
der
kgl. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Doctorwürde
in der
Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe
vorgelegt von

Joseph Hagl
approb. Arzt
aus
Schatzhofen (Niederbayern.)

Würzburg.
Becker's Universitäts-Buchdruckerei.
1881.

Referent:

Herr Professor Dr. Rindfleisch.

Seit in die Geschwulstlehre die anotomisch-genetische Betrachtungsweise eingeführt worden ist, hat kaum ein anderes Thema eine so häufige und gründliche Bearbeitung gefunden, als die Entstehungsgeschichte des Carcinoms. Dabei bewegten sich die genetischen Untersuchungen, der Natur der Sache nach, ausschliesslich in den engen Grenzen, welche durch die Untersuchungsmittel gesteckt sind. Nur das Werden und Sich-Entwickeln der Formen in jener bösartigen Geschwulst, wie es sich am mikroskopischen Object verfolgen lässt, nur die Reihenfolge der im Carcinom auftretenden Formgebilde, insbesondere also das Wachsthum des Carcinoms konnte Gegenstand der genetischen Forschung sein; über die ärztlich wichtigste Seite des Entstehens aber, nämlich über die meist ausserhalb der Mikroskopie liegenden aetiologischen Momente, war im Allgemeinen wenig zu ermitteln. Das auf diese Weise eingeengte Terrain liess sich daher um so gründlicher in allen Richtungen durchforschen und so besteht auf den ersten Blick allerdings wenig Hoffnung, neue Gesichtspunkte dem erwähnten Thema abgewinnen zu können.

Bevor wir jedoch hier letzterem durch eigene genauere Darlegung näher zu treten beginnen, müssen wir im Interesse besserer Verständlichkeit — wenn auch zunächst ohne Beweiss — zwei principielle Voraussetzungen aufstellen: einmal die, dass sämtliche Carcinome, welchen Namen sie auch führen mögen, Epithel- oder Bindegewebs-Krebs, Caneroid, Gallertkrebs, u. s. w. nach wesentlich demselben Plane gelaut sind, entstehen, und wachsen, dass sie einen und denselben Krankheitsprocess darstellen, der sich bei den einzelnen Krebs-

Species nur durch Differenz einzelner Formen und durch spätere Degenerations Vorgänge, nicht aber durch wesentliche grundsätzliche Eigenschaften unterscheidet.

Die zweite Voraussetzung besteht in der Behauptung, dass alle Carcinome aus zwei Hauptantheilen zusammengesetzt sind', erstens aus Massen von epithelioiden Zellen, welche sich stets zu Strängen, Herden, Nestern, Kolben, Zapfen, u. s. w. kurz zu allerlei Figuren zusammenballen. Diese letzteren wollen wir mit dem in keiner Weise praejudicirenden Namen Krebsfiguren belegen.

Der zweite Hauptantheil eines jeden Krebses würde durch das Stroma desselben dargestellt werden. Dasselbe besteht aus theils im Organe vorhandenen, theils neugebildeten Bindegewebe, zuweilen ist es aber auch mit anderen Elementen des erkrankten Organes untermischt oder durch sie ersetzt und füllt im Uebrigen alle Lücken zwischen den Krebsfiguren aus.

Besonders hervorzuheben bleibt noch, dass alle blut- und lymph-gefäss-artigen Einrichtungen eines Carcinoms einzig und allein dem Stroma angehören, während die Krebsfiguren keinerlei Gefäss-Einrichtungen enthalten und weil lediglich aus blutlosen, durch wenig ungeformte Zwischenmasse zusammengehaltenen epithelioiden Zellen aufgebaut, der macroskopischen Untersuchung als jene weisslichen (auch wohl etwas trocknen, Käse ähnlichen) Körnchen, Knötchen oder Pröpfchen erscheinen, welche sich bei vielen Carcinomen gelegentlich durch Druck geradezu hervorpressen lassen, bei dem Ueberstreichen mit der Klinge aber zerdrückt und in dem zugleich abgestrichenen Serum suspendirt, den vielbesprochnen „Milchsaft" des Carcinoms darstellen.

Es bedarf nur einer etwas aufmerksameren Prüfung der bisher in der Lehre vom Carcinom gewonnenen Resultate, um die Ueberzeugung zu erlangen, dass wir hinsichtlich jener Doctrin inmitten von Widersprüchen stehen, welche Niemand befriedigen können und dass es daher nach wie vor Aufgabe bleibt, eine wohlbegründete, den wissenschaftlichen Bedürfnisse entsprechende Anschauung über die Wachsthumsart des Carcinoms herbeizuführen. In der That ist die pathologische-histologische Welt hinsichtlich jener Frage zur Zeit in zwei Lager gespalten, von denen jedes unter Führung ausgezeichneter Autoritäten steht,

und wenn es daneben, wie in allen Partei-Kämpfen auch an zahlreichen Vermittlern nicht fehlt, so haben doch auch diese bisher einen definitiven Sieg nicht erringen können.

Ueberblickt man den Stand der Parteien in der Frage von der Genese, oder präciser gesagt, von der Wachsthumsart des Krebes, indem man sich darauf beschränckt, diese Angelegenheit seit dem epochemachenden Eingreifen *Virchow's* in die pathologische Anatomie zu verfolgen, so kommt die *Virchow-Förster*'sche Ansicht — denn der Name *Försters* verdient sicher an dieser Stelle gleichfalls genannt zu werden — auf die Behauptung hinaus, dass der charakteristische Antheil jedes Carcinoms, die epithelioide Zellenmasse desselben in heterologer Weise entstehe und wachse, d. h. dass jene pathologisch gebildeten Epithelien nicht wieder von Epithel erzeugt, sondern dass sie producirt werden von den Zellen des Bindegewebes. Mit Recht heisst dieser Vorgang ein „heterologer", da nach *Virchows* Definition (Krankhafte Geschwülste Bd. I. S. 31.) die Heterologie darin begründet ist, dass ein neues Gewebe „an einem Orte entsteht, an welchem vorher schon ein ähnliches vorhanden war", oder wie sich *Virchow* bald darauf noch zutreffender ausdrückt, dass das neue Gewebe „aus einem gleichen, am betreffenden Orte vorher schon vorhandenen Gewebe" hervorgeht.

Nach dieser Auffassung würde also ein Herd von Plattenepithelien, welchen man mitten im Bindegewebe eines Organes antrifft, an der Stelle producirt worden sein, an welcher man ihn findet, so zwar, dass die Bindegewebs-Zellen resp. Körperchen durch Wucherung (Theilung endogene Proliferation) die Plattenepithelien in heterologer Weise hervorgebracht hätten. Natürlich müssten dann an der Uebergangsstelle zwischen Bindegewebe und Epithelherd auch Uebergangsformen zwischen Bindewebszellen und Epithelien sich nachweisen lassen und diess hat *Virchow* auch in der That von jeher behauptet. Erwägt man nun, dass das Bindegewebe der Organe in der Regel nur zum Stroma des Carcinoms verwendet wird, während die Epithelmassen des letzteren den zweiten und in vieler Hinsicht wichtigsten Antheil des Pseudoplasmas darstellen, so würden nach *Virchows* Anschauungen die zelligen Elemente des Stromas es sein, welche den wichtigsten Act des Wachsthums durch Production und Vermehrung der Epithelmassen besorgten, während die letzteren,

da sie sich hienach nicht aus sich selbst vermehrten, bei dem Wachsthum eine nur passive Rolle zu spielen hätten. Die eigentliche Action in dem ganzen Krankheitsprocesse würde also den Bindegewebskörperchen des Stromas zugewiesen sein. Ob in dieser Art auch die ersten Anfänge eines Krebses entstehen würden, oder ob nur das spätere Wachsthum solcher Geschwülste in erwähnter Weise zu Stande käme, darüber hat sich *Virchow* nicht specieller ausgesprochen.

Eine ganz neue Wendung nahmen die Anschauungen über die Genese bezeichnungsweise das Wachsthum des Carcinoms durch das classische Werk von *Thiersch* (der Epithelkrebs, namentlich der Haut, mit einem Atlas mikroskopischer Abbildungen) welches zwar auf mehreren Punkten nur die bereits gangbaren Ansichten, namentlich über den Hautkrebs, fest formulirt, in anderer Hinsicht dagegen mehrfach ganz selbstständige Fortschritte zu Wege brachte. Fasst man die durch *Thiersch* vertretenen Ansichten kurz zusammen, so kommen sie darauf hinaus, dass das Wachsthum des Carcinoms zunächst bei dem ersten Entstehen des letzterem in einem Organe, soweit es die Epithelialmassen betrifft, hingestellt wird als eine einfache homologe, nur in eine falsche Richtung sich wendende Wucherung pathologisch gebildeten Epithels aus praeexistenten Epithellagen. Deckepithel, oder Epithel selbständiger grosser, oder endlich Epithel kleiner accessorischer Drüsen treibt Sprossen, Zapfen in die Tiefe des Organs, welche dasselbe zerstören und aus epithelioden Zellen bestehend, die eigentlichen Krebszellfiguren ausmachen. Bei dem Hautkrebs war man schon lange von dieser Art der Genese des Carcinoms, welches in der Haut gewöhnlich Cancroid genannt wurde, überzeugt, ohne eine solche Entstehungsweise für alle Fälle behaupten und ohne sie mit so triftigen Gründen belegen zu können, wie *Thiersch* es vermochte.

Dieser erkannte aber überdiess am Hautkrebs die Continuität sämmtlicher aus epithelioden Zellen bestehender Figuren, welche den einen Hauptantheil eines jeden Carcinoms bilden. In der That stellen diese Krebszellen-Nester miteinander anastomosirend, oder in irgend einer Weise z. B. wie die Zweige eines Gewächses continuirlich mit einander zusammenhängend, durch das ganze Carcinom hin allerlei sonderbare

Figuren dar, welche bald aus rundlichen Strängen, bald aus keulenförmigen Anhängen, dann wieder mehr aus kugelichen Formen bestehen und sich bald netzähnlich, bald anderswie, stets aber ununterbrochen verbunden, zwischen dem Stroma und den Resten des erkrankten Organs hinziehen.

Ueberall bemerkten wir, dass die Krebsfiguren lediglich aus epithelioiden Zellen zusammengesetzt sind und zwar zuweilen mehr aus Plattenepithel ähnlichen, zuweilen mehr Gylinderepithel ähnlichen. Die Continuität dieser Figuren war den früheren Autoren fast ganz entgangen, so dass sie immer nur von isolirten, durch Stromazüge getrennten Krebszellen-Nestern sprachen. Uud allerdings liegen ja fast in jedem mikroscopischen Krebspräparate neben den zusammenhängenden Krebszellfiguren, welche sich etwa baumartig verzweigt, oder netzähnlich zusammenhängend darstellen, auch vereinzelte, aus den gleich grossen epithelioiden Zellen bestehende Nester, welche gar keinen Zusammenhang mit den Figuren zu haben scheinen. Dass diess eben auf Schein beruht, hat *Thiersch* am Krebse der Haut nachgewiesen. Grosse ergiebige Schnitte, welche er an Stelle der üblichen kleinen Zerzupfungs-Präparate setzte, lieferten bald den Beweis dass die scheinbar isolirten Zellnester nur durch die Schnittführung artificiell vom Stamme getrennte Ausläufer sind, und dass in Wirklichkeit eine vollständige Continuität sämmtlicher aus epithelioiden Zellen bestehender Krebsfiguren in jedem Carcinom vorliegt.

Nachdem auf diese Art sowohl die Continuität aller Krebsfiguren, als auch ihr schliesslicher continuirlicher Zusammenhang mit einer präexistenten normalen Epithellage nachgewiesen war, erschien der Hauptantheil des Carcinoms, welcher eben durch die Krebsfiguren gebildet wird, als ganz und gar entstanden durch ein hyperplastisches Auswachsen und Sprossen einer normalen Epitheldecke. Denn da man die Anfänge des Pseudoplasmas als in die Tiefe getriebene Zapfen von einem normalen Epithel her verfolgen konnte, so lag bei der Continuität aller aus diesen Zapfen hervorgewachsenen Figuren der Schluss nahe, dass auch das spätere Wachsthum in gleicher Art wie das anfängliche erfolge, d. h. dass gleichsam eine vis a tergo von der normalen Epitheldecke her die Zapfen immer tiefer und verzweigter in das Organ hineintreibe, dass also jedenfalls die Krebsfiguren aus sich selbst heraus grösser würden, gleichsam

wie eine in das Organ hineinwachsende, natürlich in sich selbst ununterbrochen zusammenhängende Pflanze. Dem Stroma ist hiebei, wie man sieht, eine völlig passive Rolle zugetheilt; es wird einfach von den Krebsfiguren durchwachsen und hat lediglich die Bestimmung, dieselben zu tragen, ihnen als Halt und Stütze zu dienen, allenfalls wohl auch ihnen formlose Säfte durch seine Gefässe zu- oder abzuführen. Die Bösartigkeit des ganzen Pseudoplasmas muss dieser Anschauung zufolge dann nicht mehr in dem herterologen Entstehen der Krebsfiguren gesucht werden, wie bei *Virchow*, da diese Figuren ja gerade auf homologe Weise, Epithel von Epithel, zu Stande kommen würden; die Malignität kann man vielmehr lediglich in der falschen Direction des Wachsthums finden, in der Richtung zur Tiefe des Organs, in welcher die an sich homologe, von Hyperplasie kaum zu unterscheidende Production des pathologischen Epithels vor sich geht. Und allerdings bringt diese Richtung es jedenfalls mit sich, dass das betreffende Organ auf Kosten der immer neu in dasselbe hineingepressten, aus epithelioiden Zellen bestehenden Figuren zu Grunde geht.

Diese Anschauungen begründete *Thiersch* in doppelter Weise: einmal durch die possivitive anatomisch-mikroscopische Beobachtung, welche für uns das allein Entscheidende bleibt, und dann, auf überaus geistreiche Weise, durch gewisse entwicklungsgeschichtliche Argumente, denen ganz besonders der grosse Beifall dessen sich *Thiersch* bei seinen Darlegungen erfreute, zu danken sein dürfte, während wir die Beweiskraft gerade dieser Argumentation auf pathologischem Gebiete für ziemlich zweifelhaft halten müssen.

Bekanntlich kommt die Beweisführung *Thiersch's*, soweit sie sich auf Entwicklungsgeschichte stützt, darauf hinaus, dass die echten Epithelien, nämlich die Haut- Schleimhaut- und Drüsen-Epithelien, stets und allein aus dem oberen (äusseren) und dem unteren (inneren) Keimblatte (dem Horn- und Darmdrüsen-Blatte) entstehen. Aus dem mittleren Keimblatte dagegen gehen eben so constant die unechten Epithelien, die sogenannten Endothelien hervor z. B. die Deckplättchen des Endocardiums, der Blut- und Lymphgefässe, der serösen Säcke etc., während überdiess demselben Keimblatte alle bindegewebigen und Gefäss-Elemente den Ursprung verdanken. Nun setzt *Thiersch* voraus, dass die

Gebilde der verschiedenen Keimblätter, wie sie vom Anfange an verschiedenen Quellen entstammen, auch in ihrer ganzen späteren Entwicklung streng getrennt von einander bleiben, kurz dass die Producte der verschiedenen Blätter für alle Zeit als ebenso radical von einander verschiedene Dinge verharren, wie die Blätter selbst. Im Speciellen accentuirt er dann die Undankbarkeit eines anderen Ursprungs epithelialer Gebilde als des einmal entwicklungsgeschichtlich vorgesehenen, so dass echte Epithelien, ihre Derivate und die ihnen gleichwerthigen Gebilde niemals vom mittleren Keimblatte oder dessen Derivaten, Endothelien dagegen niemals vom oberen oder unteren Keimblatte oder dessen Derivaten abstammen könnten. Von der Annahme einer unübersteigbaren Grenze zwischen den in erster Generation von verschiedenen Keimblätteren stammenden Geweben ist es freilich nur ein Schritt bis zu der Behauptung, dass dieselbe scharfe Grenze für alle Zeit und alle Zellengeneration zwischen den Derivaten der verschiedenen Keimblätter fortbestehe, oder mit anderen Worten, dass auch in der nachembryonalen Lebensperiode echte Epithelien immer nur wieder von echten Epithelien, niemals aber vom Bindegewebe abstammen können. Hienach wäre die Trennung zwischen Epithel und Bindegewebe schon dadurch für alle Zeit vollzogen, dass sich überhaupt einmal die betreffenden Keimblätter von einander trennten, und auch pathologische Vorgänge sollen nach *Thiersch* an diesem entwicklungsgeschichtlichen Gesetze nichts zu ändern vermögen. Letzteres aber steht doch sehr in Frage. Denn so sehr sich für die eindringende Forschung die pathologischen Processe als den normalen Lebensvorgängen gleichartig und nur unter veränderten Bedingungen verlaufend herausstellen, so wenig lässt sich leugnen, dass unter pathologischen Verhältnissen zuweilen auch gewisse für das Normale geltende Gesetze so zu sagen suspendirt erscheinen. Vermuthlich ist diess gerade das Resultat jener veränderten Bedingungen, unter welchen der pathologische Lebensprocess abläuft und mit Einem Worte, man kann unmöglich die principielle Behauptung ohne Weiteres anerkennen, für das Normale giltige Gesetzte könnten auch durch pathologische Vorgänge niemals ausser Kraft gesetzt werden.

Dazu kommt aber noch, dass selbst für die normalen Verhältnisse, wenigstens was die späteren Zellengenerationen

betrifft, die Annahme jener scharfen Trennung zwischen den Keimblättern resp. den Derivaten derselben keineswegs bereits unzweifelhaft den Werth eines feststehenden Gesetzes hat. Noch immer fragt es sich beispielsweise, ob die am Tiefsten liegenden Schichten eines Epithellagers nicht in regelrechter, normaler Weise stets von den benachbarten Bindegewebszellen aus nachwachsen; wenn man diess auf Grund der obigen Darlegungen *Thiersch's* für unmöglich erklären sollte, so würde man einfach das, was erst zu beweisen wäre, als schon bewiesen annehmen.

Je weniger nun alle diese entwicklungsgeschichtlichen Betrachtungen, mögen sie sonst vom höchsten Interesse sein, uns für den wirklichen Vorgang des Wachsthums krebsiger Pseudoplasmen zu beweisen scheinen, destomehr Gewicht müssen wir auf den directen possitiven Beweis legen, welchen auf anatomischen-mikroscopischen Wege *Thiersch* sowohl für die Continuität der Krebsfiguren unter sich, als auch für den letzten Zusammenhang derselben mit einer präexistenten Epithellage geführt hat. Diese beiden Punkte sind in der That durch *Thierschs* Untersuchungen vollständig festgestellt, durch mikroscopische Präparate von ihm geradezu demonstrirt worden, und nicht mehr gegen die beiden Punkte selbst, sondern höchstens gegen gewisse auf sie begründete Schlüsse können noch Zweifel gestattet sein. Zu solchen Schlüssen aber gehört die Annahme, es folge aus den erwähnten beiden Punkten ohne Weiteres, dass die K r e b s- f i g n r e n auf irgend eine Art a u s s i c h s e l b s t h e r a u s wüchsen und eben so wie die ersten Zapfen, so auch späterhin gleichsam durch das Gewebe vorgeschoben würden, während das Stroma an dem Wachsthume der epithelioden Zellenmassen völlig unbetheiligt sei. Dass ein solcher Schluss nicht unmittelbar aus der Continuität der Krebsfiguren und ihren schliesslichen Zusammenhange mit normalen Epithel gezogen werden müsse, wird noch genauer zu beleuchten sein; zu zugeben ist jedoch, dass dieser Schluss sehr nahe zu liegen scheint und auch ziemlich allgemein fast unwillkürlich gemacht wurde. Dabei begnügte man sich durchschnittlich mit dem Hauptgegedanken, nemlich mit dem, dass die Krebsfiguren i r g e n d w i e aus sich selbst heraus, d u r c h e i g e n e A c t i o n und o h n e A c t i o n d e s S t r o m a s ihr W a c h s t h u m b e w e r k s t e l l i g e n,

während man den spezielleren Modus, nach welchem diess geschehen würde, und damit eine Reihe sehr difficiler Fragen einstweilen auf sich beruhen liess. Denn es ist ja klar, die einzelne epithelioide Zelle vermag zum Wachsthume der Krebsfigur, welcher sie angehört, entweder durch Theilung oder durch endogene Zellenbildung beizutragen, während letztere wiederum in einfacher Weise, oder durch Vermittlung z. B. von Bruträumen „Physaliden" *(Virchow)* vor sich gehen kann. Dabei bestände die Möglichkeit, dass der eine oder andere dieser Zellenmehrung-Processe lediglich an der Spitze der Krebsfiguren erfolgte, (Spitzenwachsthum,) oder dass das Gleiche so zu sagen an der Wurzel dieser Figuren, nämlich an der Stelle ihres Zusammenhanges mit dem normalen Epithel sich vollzöge, die gesammten Figuren also durch echte vis a tergo ganz allein von der Wurzel hervorgeschoben würden, (Wurzelwachsthum)' während Dasselbe auch weiter nach der Mitte der Figuren hin entweder allein oder neben dem Spitzen- oder Wurzelwachsthume eintreten und jedenfalls auch eine Combination der letzeren beiden Modi miteinander stattfinden könnte. Endlich handelt es sich nicht allein um das Längenwachsthum, auf welches sich alle bisher angedeuteten Vorgänge beziehen, sondern es ist auch das Dickenwachsthum zu erklären, welches jedenfalls immer nur durch Theilung oder endogene Vermehrung der epithelioiden Zellen erfolgen, dabei aber entweder den am meisten peripherischen Zellen, oder auch mehr nach der Mitte hin gelegenen zufallen könnte. Man sieht also, dass auf diesem Punkte noch eine Menge minutiöser Fragen sich erheben, welche beantwortet sein wollen, wenn man bis in's Einzelne hinein über den Modus des Wachsthums der Krebsfiguren aus diesen selbst heraus eine befriedigende Auskunft geben will. Allein wie gesagt, auf letztere verzichtete man im wissenschaftlichen Publicum einstweilen und konnte diess auch um so mehr, als in der That alle jenne detaillirten Wachsthums-Modi, von denen soeben gesprochen wurde, durchaus auf das gleiche Hauptresultat, nämlich darauf hinaus kommen, dass unter allen Umständen bei ihnen die Krebsfiguren aus sich selbst, ohne Hilfe des Stromas, wachsen. Natürlich besteht bei dem Allen ohnehin die fundamentale Voraussetzung, dass jedes Wachsthum der Krebsfiguren auf Rechnung ihrer Zellen kommt und zwar entweder auf

Vergrösserung oder Vermehrung derselben beruht, nicht aber etwa in Ablagerung ungeformter Massen bestehen kann, wie es denn überdies eine heut zu Tage selbstverständliche Präsumption bleibt, dass alle während des Wachsthums der Krebsfiguren in diesen auftretenden neuen epithelioiden Zellen unbedingt von einer früheren Zellen-Generation abstammen müssen und nicht vielleicht aus ungeformten Material aufgebaut werdeu können.

Eine grosse Anzahl von Forschern schloss sich sehr bald den von *Thiersch* aufgestellten Ansichten über das Carcinom an und vervollständigte sie überdiess bezüglich mancher Einzelnheiten. Hatte *Thiersch* zum Ausgangspunkte den Hautkrebs gewählt, und accentuirte er diesen selbst später immer noch, obschon er auch die anderen Carcinom-Arten den betreffenden formulirten Ansichten unterworfen erklärte, so verwendeten die Nachfolger zum Theil grosse Sorgfalt darauf, die Anschauungsweise *Thiersch's* als die allein richtige auch für den Krebs der meisten anderen Organe im Speciellen nachzuweisen.

Insbesondere muss *Waldeyer* in dieser Beziehung genannt werden, der in mehreren vortrefflichen Arbeiten in der erwähnten Art vorging. (Siehe dessen Aufsätze in *Virchow's* Archiv 1867 u. 72. *Volkmann*'sche Sammlung klin. Vorträge.) Und nicht nur für die verschiedenen Formen des Carcinoms, z. B. den tiefgreifenden und flachen Hautkrebs, den Scirrhus und Markschwamm, den Zottenkrebs, das ossificirte und petrificirte, das atrophische, exulcerirte, vereiterte, verjauchte Carcinom, den verharnten, colloid degenerirten und den melanotischen Krebs, sondern auch für den Krebs der verschiedenen Organe, sowohl der parenchymatösen, (wie Nieren, Hoden, Ovarium, Mamma, Speicheldrüsen, Uterus) als der membranösen, (wie Haut, Magen, Darm u. s. w.) wies *Waldeyer* im Speciellen die Giltigkeit der drei fundamentalen Anschauungen *Thiersch's* nach, nämlich die Continuität der Krebsfiguren in sich, ihrer Continuität mit einem praeexistenten Deck- oder Drüsenepithel und des Wachsthums der Krebsfiguren aus sich selbst heraus, ohne zelliges Zuthun des Stromas.

Ueberdiess machte *Waldeyer*, wie *Billroth*, noch besonders auf einen Vorgang im Stroma der meisten Krebse aufmerksam, welcher alle Beachtung verdient und von dem genannten Autor begreiflicher Weise ganz im Sinne der Wachsthums-Theorie

Thiersch's gedeutet wird, nämlich auf die sogenannte kleinzellige Infiltration. Es ist eine Thatsache, dass in der überwiegenden Zahl der Carcinome, entweder überall oder stellenweise, das Stroma durchsetzt ist mit einer verschieden grossen, oft recht bedeutenden Anzahl von kleineren, etwa die Grösse eines weissen Blutkörperchens erreichenden Rundzellen; namentlich in Stroma-Partien des Krebses, welche energischer wachsen, werden diese Rundzellen kaum je vermisst, und obgleich von den verschiedenen Standpunkten aus verschieden deutbar, sind sie jedenfalls so wesentlich mit dem Wachsthum des Carcinoms verknüpft, dass ihr Vorkommen a priori fast als nothwendig und constant erscheint. Neben der Rundzellen-Infiltration des Stromas wird übrigens ganz in der Regel, namentlich in dem Maasse, als man sich einer Krebsfigur nähert, auch noch eine Vergrösserung und ein Anschwellen der Bindegewebskörperchen des Stromas bemerkbar. —

Dem Gesagten zufolge muss die Deutung dieser Zellen-Reizungszustände, (unter welcher Bezeichnung man Infiltration und Bindegewebskörperchen-Vergrösserung zusammenfassen kann) von den beiden bisher skizzirten Parteistandpunkten aus insofern ganz verschieden ausfallen, als für die *Virchow-Förster*'sche Anschauung jene zelligen Vorgänge im Stroma ohne Weiteres als Erscheinungen dastehen würden, welche in selbstverständlicher Art die Production der Krebsfiguren-Zellen aus den Stroma-Zellen begleiten, als Zeichen also eines erhöhten Lebensprocesses, einer besonders energischen Action des Stromas, deren es ja im Sinne jener Autoren bei dem Wachsthume des Carcinoms so wesentlich bedarf. Dem gegenüber würden die Rundzellen-Infiltration und Bindegewebskörperchen-Vergrösserung im Stroma für die Anschauung von *Thiersch, Waldeyer* etc. gerade entgegengesetzt, nur als Folgezustände des nach diesen Forschern lediglich aus den Krebsfiguren selbst bewirkten Wachsthums erscheinen, so zwar, dass diese dauernd gegen das Stroma andrängenden, dasselbe durchwuchernden Figuren das Stromabindegewebe consecutiv in Reizungszustand versetzen würden, etwa so, als ob ein fremder Körper, in eine Bindegewebslage eindringend, dieselbe entzündlich reizte d. h. zu Wucherungs- und Emigrations-Vorgängen anregte. Denn in letzterer Beziehung müssen wir ja die damals noch ausserhalb der Ansichten

Cohnheim's von der Entzündung stehenden, rein cellular pathologischen Anschauungen *Waldeyer's* vervollständigen und zugeben, dass die im Bindegewebe angetroffenen Rundzellen, — verdankten sie wirklich einer Entzündung des Stromas ihren Ursprung — ebenso gut, oder vielmehr noch wahrscheinlicher ausgewanderte weisse Blutkörperchen sein könnten, als Wucherungs-Producte der Bindegewebskörperchen.

In mikrotechnischer Beziehung mag schon an dieser Stelle bemerkt sein, dass es gewöhnlich einer recht energischen Tinction, um nicht zu sagen, einer Ueberfärbung des Stromes z. B. durch Hämatoxylin Alaun bedarf, um alle im Stroma stattfindenden Vorgänge thatsächlich in Vollständigkeit übersehen zu können und dass wir in einzelnen Fällen überrascht waren, durch nachträgliche starke Färbung gewisser Stroma-Partien einen Reichthum an zelligen Vorgängen und Bildungs-Processen in diesem Bindegewebe aufzufinden, von welchen wir, so lange dasselbe nur schwach gefärbt war, kaum Spuren zur Anschauung bekommen hatten. Unter diesen Umständen empfiehlt es sich sogar bisweilen anfänglich zu überfärben und hierauf z. B. bei Anwendung der oben genannten Tinction, auf irgend eine Art, etwa durch Einlegen der Schnittchen in 1°/₀ Alaun Lösung (für 12—24^{h}) die überschüssige Farbe wieder zu entfernen; es bleiben dann d o c h die Kerne in höherem Grade accentuirt, als wenn von vornherein nur eine schwächere Tinction benutzt worden wäre. Wir müssen auf diesen Punkt Gewicht legen, weil begreiflicher Weise von dem wahrheitsgetreuen Feststellen des gesammten Befundes an Formvorgängen im Stroma, sowie von einer richtigen Deutung der in demselben constatirten zelligen Gebilde im Grunde das ganze Urtheil über die Art des Carcinom-Wachsthums abhängt; denn je nachdem man durch die im Stroma beobachteten Lebensprocesse sich gezwungen sieht, dieselben für consecutive Reizungserscheinungen, oder für primäre Zellenbildungsvorgänge zu erklären, wird man das Stroma beim Wachsthum passiv oder activ betheiligt glauben, oder mit anderen Worten, wird man das Wachsthum der Krebsfiguren aus diesen selbst, oder im Gegentheil aus dem Stroma ableiten.

Auch die Lehre von der kleinzelligen Infiltration im Sinne eines consecutiv entzündlichen Reizungsvorganges innerhalb des

Stromas, hervorgerufen durch die aus sich wachsenden gegen die Nachbarschaft andrängenden Krebsfiguren fand, als überaus plausibel, bald allgemein Anklang, und es wäre leicht, sie in den Arbeiten fast aller Nachfolger *Waldeyer's*, wie ein still vorausgesetztes, beinahe selbstverständliches Dogma nachzuweisen. Allein durch den uns zustehenden Raum gezwungen, uns auf die Skizzirung der betreffenden Partei-Ansichten in wenigen und kräftigen Grundlinien zu beschränken, müssen wir es uns versagen, die Ansichten weniger hervorragender Forscher über die erwähnten Streitfragen bis ins Einzelne zu verfolgen, und uns daran genügen lassen, den Standpunkt beider Hauptparteien durch die bisherigen Bemerkungen markirt zu haben.

Hinzuzufügen wäre jedoch ausdrücklich, was freilich schon in der Natur der Sache selbst liegt, dass die gesammten Fragen nach dem Wachsthum der Krebsfiguren und somit des Krebses selbst, soweit sie bisher erleutert wurden, sich einzig und allein auf das primäre Carcinom beziehen. Denn der secundäre, durch Blut- und Lymph-Strom vom primären getrennte, in Wirklichkeit discontinuirliche, (also nicht etwa nur in „regionärer“ Verbreitung, d. h. nur scheinbar discontinuirlich auftretende) Krebs nimmt unserer Voraussetzung nach seinen Ursprung aus kleinsten wirklichen Partikeln des primären Carcinoms, welche auf der Lymph- oder Blut-Bahn verschleppt, schliesslich vermuthlich stets embolisch in die fernen Organe getragen werden, in besonders engen Blutgefässen derselben haften bleiben, und nun, das Gefäss durchbrechend, einem gleichartigen carcinomatösen Pseudoplasma zum Ausgangspunkte dienen. Dabei ist zu vermuthen, dass jene Partikel wesentlich nur den am Meisten characteristischen Antheil des Krebses, nämlich die epithelioiden, eigentlichen Krebszellen, also unsere Krebsfiguren enthalten werden, während als Stroma der secundären Geschwulst zunächst das Bindegewebe des secundär entartenden Organs benutzt wird, obschon späterhin aus diesem Bindegewebe wohl gewiss auch neue Stromalagen producirt werden dürften. In solcher Art erklärt sich selbst für den Standpunkt *Thiersch's* das Auftreten der epithelioiden Krebszellen auch in secundären Krebsen derjenigen Organe, in welchen normaler Weise, (wie z. B. in den Knochen) gar keine Epi-

thelien vorkommen. Die Annahme des embolischen Ursprungs der secundären Carcinome gestaltet also die Wachsthumsfrage bei diesen ganz anders und sehr viel einfacher, als bei den primären Krebsen, sodass eine Parteitrennung, wie sie in Bezug auf die letzteren stattfindet, bei ersteren vollkommen fortfällt. Auch ist es hienach ganz erklärlich, dass die Anhänger *Thiersch's*, wenn sie den Ausgang der Krebsfiguren in dem Carcinom irgend eines Organs von einem praeexistenten Epithel wegen Mangels an einem solchen in diesem Organ nicht nachweisen können, stets das betreffende Carcinom für ein secundäres d. h. embolisch entstandenes auszugeben pflegen, während ihnen die Gegenpartei dadurch Verlegenheiten zu bereiten sucht, dass die Carcinome in einem normaler Weise jedes Epithels entbehrenden Organe als primäre hinzustellen möglichst bestrebt ist. Für Fälle, in denen in einem von Epithel normaler Weise freien Organe ein Carcinom etwa desshalb ohne Weiteres als ein primäres zu erklären wäre, weil es die einzige im Körper vorkommende Geschwulst darstellt, bestände übrigens bekanntlich zu Gunsten der Partei *Thiersch's* noch der Ausweg, anzunehmen, dass epitheliale Keime (sowohl des Hornblattes als des Darmdrüsenblattes) durch einen pathologischen Vorgang auf ähnliche Weise in die Tiefe des Organs gelangt und dort von ihrem epithelialen Mutterboden völlig abgeschnürt wären, wie dies von dem Schmelzkeime, welcher für den bleibenden Zahn bestimmt ist, feststeht. Derartig abgeschnürte Epithelialmassen können, wie ebenfalls das Verhalten des Schmelzkeimes lehrt, allerdings Jahre lang ein latentes Leben führen, so dass sie nach längeren Zeiträumen durch einen entsprechenden Vorgang angeregt, in Wucherung zu gerathen und neue epitheliale Brut aus sich zu erzeugen vermögen. Theoretisch bleibt die Parallelisirung des betreffenden pathologischen Vorganges mit der erwähnten entwicklungsgeschichtlichen Thatsache (den Schmelzkeim des Zahnes anlangend) unanfechtbar; ob sie indessen als beweiskräftig für die Lehre von der Genese des Carcinoms gelten darf, steht dahin. Denn schliesslich ist die frühzeitige „Verirrung“ solcher „epithelialer“ Keime“ in epithellose Organe eine Behauptung, für welche Niemand thatsächliche Beweise zu bringen im Stande ist; auch weiss man nicht das Geringste über die specielle Art und Weise der pathologischen

Vorgänge, welche jene „Verirrung“ herbeigeführt haben sollen. Somit handelt es sich hiebei nur um eine geistreiche Hypothese, welche zur Zeit noch des Beobachtungsbeweises harrt und die wir daher auf sich beruhen lassen.

Kehren wir nunmehr zu unseren Erörterungen über die Wachsthumsart des primären Carcinoms zurück, so müssen wir anerkennen, dass gegenüber den beiden oben dargelegten unvermittelten Partei-Ansichten, von denen die eine die Krebsfiguren homolog aus sich, resp. aus einem präexistenten Epithel, die andere heterolog aus den zelligen Elementen des Stromas wachsen lässt, die Lage aufrichtiger, von jeder Voreingenommenheit freier Beobachter eine recht missliche bleibt. In der That kann man auf der einen Seite gewisse Behauptungen *Thiersch's* und seiner Anhänger unmöglich zurückweisen, sondern ist in der Lage, sich von dem durchaus zutreffenden, wahrheitsgemässen Inhalte mancher dieser Behauptungen direct zu überzeugen. Namentlich muss man die Thatsache zugeben, dass eine Continuität sämmtlicher Krebsfiguren besteht und dass letztere keineswegs, wie nach den *Virchow-Förster*'schen Schilderungen zu glauben wäre, als isolirte Nester im Bindegewebe umherliegen, beziehungsweise entstehen. Ebenso kann man sich durch geschickt geführt grössere Schnitte, namentlich durch solche, welche der Grenze zwischen Gesundem und Krankem entnommen sind, ausreichend überzeugen, dass wenigstens beim Hautkrebs die in die Tiefe dringenden Krebsfiguren gerade so gut als ausgewachsene Rete Malpighii-Zapfen betrachtet werden können, wie die Haarbälge, Talg- und Schweiss-Drüsen jedesmal aus einem solchen zwischen die Cutis-Papillen eindringenden Zapfen des Malpighischen Netzes hervorgehen, oder mit anderen Worten, dass die Krebsfiguren auch continuirlich mit den weicheren Lagen des präexistenten normalen Epithels zusammenhängen. Und da der Schleimhautkrebs in völlig analoger Weise gebaut ist, nach unseren allgemeinen Voraussetzungen aber der Bauplan des Haut- und Schleimhaut-Carcinoms mit Fug und Recht auch als der sämmtlicher anderer Carcinome angesehen werden darf, so muss man einräumen, dass das continuirliche Zusammenhängen der Krebsfiguren mit praeexistenten Epithellagen als regelmässiges Vorkommniss bei Carcinombildung dasteht.

Geht man nun aber mit diesen den Ansichten *Thiersch's* conformen Ueberzeugungen an die eigene Untersuchung krebsiger Geschwülste, namentlich wenn man dieselben kräftiger Tinctionen unterworfen hat, so ist bald genug das Ende der Uebereinstimmung mit der Partei *Thiersch's* gekommen. Denn die mikroskopischen Bilder, welche sich dem Auge des unabhängigen Beobachters darbieten, sind zwar wohl verträglich mit den beiden soeben erwähnten Ueberzeugungen von der Continuität der Krebsfiguren unter sich und mit einer präexistenten normalen Epithellage, keineswegs aber mit dem von den Anhängern *Thiersch's* ohne Weiteres daraus gezogenen Schlusse, dass die Krebsfiguren einzig und allein aus sich selbst heraus wachsen, das Stroma aber sich rein passiv verhaltend, keinerlei Antheil an der zelligen Vergrösserung der Krebsfiguren nehme. Ganz im Gegentheile zeigen sich vielmehr zahlreiche Bilder, welche auf diesem Punkte vollständig mit der Schilderung *Virchow's* harmoniren, d. h. die Ueberzeugung erwecken, dass die Krebsfiguren wie immer es auch mit ihrer Continuität beschaffen sei, sich vergrössern, wachsen — und zwar sowohl seitlich als am Ende — durch Apposition neuer epithelioider Zellen, welche von den benachbarten Bindegewebskörperchen in der einen oder anderen Art, endogen oder durch Theilung producirt werden. Die Ueberzeugung aber, dass es auf diese und keine andere Weise zugehe, wird erweckt durch die Einsicht in viel entwickeltere Lebensprocesse des Stromas, als dass sie für consecutive Entzündungsreactionen ausgegeben werden könnten sowie durch das Auftreten gewisser an der Grenze zwischen Krebs-Figuren und Stroma auftretender Zellgebilde, welche entschieden den Eindruck von Uebergangsformen zwischen Bindegewebszellen und ächten epithelioiden Krebs-Zellen machen. Hinsichtlich zweier Punkte, der Continuität der Figuren in sich und ihrer Continuität mit normalem Epithel, auf dem Boden *Thiersch's* stehend, befindet man sich hienach in Betreff der dritten, für die Genese fast wichtigsten Controverse, nämlich in der Frage nach dem Wachsthume der Figuren aus sich oder aus der Action der Bindegewebszellen auf dem Boden *Virchow's-Försters*. —

Auch uns gelang es lange Zeit hindurch nicht, über den soeben hervorgehobenen Widerspruch und das Gefühl der

Nichtbefriedigung, das naturgemässer Weise in einem solchen liegt, hinauszukommen, bis uns neuerdings ein besonders glücklich liegender Fall die Möglichkeit einer die beiden mit einander streitenden Standpunkte versöhnenden Auffassung kennen lehrte.

Ehe wir uns jedoch über letztere eingehender aussprechen, möchten wir darauf hinweisen, dass nicht allein wir, sondern auch eine grosse Anzahl anderer Beobachter an dem erwähnten Widerspruche laborirt haben, und wünschten überdiess den Kern des Widerspruches noch präciser darzulegen. Denn dass man in einer Hinsicht der einen Autorität und in anderer Beziehung wiederum einer andern Recht zu geben sich veranlasst sieht, diess ist an und für sich noch kein Widerspruch zu nennen; ein solcher muss vielmehr tiefer in der Sache selbst begründet sein.

Den ersten dieser beiden Punkte betreffend, mag beispielsweise angeführt sein, dass Autoren wie *Klebs, Rindfleisch* und *Maier* ganz in der oben angedeuteten Weise sich gleichzeitig theils auf den Boden der *Virchow*'schen theils auf den der *Thiersch*'schen Anschauungen zu stellen für nöthig hielten, da sie die mikroskopischen Bilder vom Carcinom, soweit dabei das Wachsthum der Krebsfiguren in Betracht kam, eben nicht einfach mit den Anschauungen *Thierschs* in Einklang zu bringen vermochten. In Folge dessen formulirten die genannten Forscher ihre Ueberzeugungen vom Wachsthum jener Figuren zwar in verschiedener Weise, aber doch so, dass gewisse gemeinsame Grundzüge bei Allen wiederkehrten. Denn im Grossen und Ganzen gipfelt die Erklärung der genannten drei Autoren darin, dass angenommen wird, das spätere Wachsthum der Krebsfiguren erfolge nicht aus diesen selbst heraus, sondern mittelst Apposition durch Thätigkeit der Bindegewebszellen des Stromas. Letztere würden sich also vergrössern, theilen oder durch endogene Wucherung neue Zellen produciren; dieselben anfangs von der Gestalt gewöhnlicher Rundzellen ähneln, je näher sie den Figuren liegen, destomehr den Platten- (oder Cylinder-) Epithelien, so dass zwischen diesen und den Rundzellen allerlei Uebergangsformen auftreten. Namentlich die den Krebs-Figuren unmittelbar benachbarten Bindegewebszellen liefern in dieser Art eine schliesslich ganz epithelioid werdende Brut. Und nun kleben diese neugebildeten epithelioiden Zellen sich entweder seitlich, oder am Ende einer

Krebsfigur an diese an, theils in Form regelmässiger langgestreckter Zellenreihen, so dass je nach der Stelle, wo es geschieht, die Krebsfigur, in Breite oder Länge zunimmt, theils in Gestalt von circumscripten Auswüchsen, Knospen, Seitenzweigen, Ausläufern der Figuren. Auf diese Weise nehmen die letzteren an Masse beständig zu, während dabei die Action gänglich auf Seiten des Stromas bleibt. Ob übrigens sämmtliche in letzterem angetroffene Rundzellen späterhin zu epithelioiden Formen sich umwandeln, oder ob nicht doch auch manche daneben als Rundzellen verharren, ob ferner vielleicht manche solcher Rundzellen überhaupt gar nicht Abkömmlinge der Bindegewebszellen, sondern emigrirte weisse Blutkörperchen sind, an denen es ja in allen eine kräftige Action ausübenden Geweben niemals zu fehlen pflegt, bleibe hier als untergeordneter Punkt dahingestellt.

In etwas modernisirter Weise wäre also hiemit, was das heterologe Figuren-Wachsthum betrifft, ungefähr der *Virchow-Foerster*'sche Standpunkt reproducirt. Um aber auch dem ihnen zutreffend scheinenden Antheile der Behauptungen *Thiersch's* gerecht zu werden, nehmen die erwähnten Autoren an, dass der soeben erörterte Modus sich eben nur auf das spätere Wachsthum der Krebsfiguren beziehe, ein Wachsthum, welches erst von einem gewissen Punkte an zur Geltung komme. Im Anfange des ganzen Krebsprocesses sei es dagegen anders; in der ersten Zeit erfolge das Eindringen der Krebsfiguren in die Organmasse und zwischen das Stroma nicht auf heterologe, sondern auf homologe Art, insofern das Carcinom nachweisbar, und ganz, wie *Thiersch's* Lehre behaupte, damit beginne, dass von einer normalen Epithellage her durch stellenweise Hyperplasie derselben entstandene, aus epithelioiden Zellen zusammengesetzte Zapfen und Stränge in das Organ hineingetrieben würden, um sich in demselben und zwischen dem Stroma, ebenfalls der Schilderung *Thiersch's* entsprechend, als durchaus continuirliche Figuren zu verbreiten. So würde also, abgesehen von der acceptirten Continuität der Figuren, eine doppelte Art des Wachsthums unterschieden: die anfängliche homologe mit *Thiersch*, die spätere heterologe mit *Virchow*. Diese immerhin auffallende Annahme eines zwiefachen Wachsthums-Modus wird dann weiter dahin erklärt, dass das praeexistente normale Epithel, anfänglich homolog wuchernd, von einem gewissen Punkte ab das als Stroma be-

nutzte Bindegewebe „inficire“ d. h. dazu anrege, seinerseits ebenfalls epithelioide Zellen zu erzeugen. Andere bezeichnen Das, was hier Infection des Bindegewebes genannt wird, als ein (ebenfalls von einem bestimmten Punkte ab eintretendes) „Vorrücken der Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe“, lediglich eine etwas andere und noch ein wenig dunklere Wendung für dieselbe in Rede stehende Sache. Näheres über den „gewissen Punkt“, von welchem ab die Infection des Bindegewebes eintrete, oder mit anderen Worten der homologe erste in den heterologen späteren Wachsthums-Modus umschlage, wird von den angeführten Beobachtern nicht vorgebracht. Gleichwohl liegt gerade an dieser Stelle das Unbefriedigende der ganzen Hypothese, welche den Widerspruch zwischen den citirten, jenen beiden Hauptparteien entnommenen Anschauungen vermitteln soll. Denn es dürfte Niemand sehr geneigt sein zu glauben, dass eine Geschwulst auf zweierlei grundverschiedene Arten zu wachsen vermöge, anfangs auf die eine, plötzlich aber auf die entgegengesetzte Weise und man wird einer solchen Vermuthung noch um so unlieber sich anschliessen, wenn weder das Wie, noch das Warum des Umschlagens beider Wachsthum's-Arten in einander dargelegt werden kann.

Indem wir, zur Kürze gezwungen, auf speciellere Angaben über die persönlichen Modificationen verzichten müssen, welche die einzelnen Autoren und ihre Nachfolger den soeben geschilderten Vermittlungs-Anschauungen hinzufügten, glauben wir bei Schilderung der letzteren auch bereits den zweiten von uns oben hervorgehobenen Punkt erledigt zu haben, nämlich die Frage, worin das Wesen des Wiederspruches liege, in welchem sich diejenigen bewegen, welche (natürlich nicht auf Grund vorgefasster Meinungen, sondern gezwungen durch constante mikroskopische Bilder) sich theils auf den Boden *Thiersch's*, theils auf den *Virchows* stellten.

Die doppelte Art des Wachsthums, welche anzunehmen sich diese Vermittler unbedingt, wenn auch unter verschiedenen Namen der Sache gezwungen sehen, diese Annahme ist es, wodurch die befriedigende Einfachheit und desshalb der Eindruck voller Zuverlässigkeit solcher Vermittlungsanschauungen gestört wird und wodurch der kritische Beobachter den Eindruck empfängt, es liege hier eine Disharmonie, etwas sich selbst Wi-

dersprechendes vor. Nichts destoweniger haben, da nach dem Obigen die Anschauungen der beiden Hauptparteien nicht ohne Weiteres haltbar sind, die Ansichten der Vermittler vielseitige Anerkennung zu erwerben und sich auf die Höhe der gangbaren Lehre über das Wachsthum des Carcinoms zu erheben gewusst. Und auch wir stehen, was jene drei fundamentalen Thatsachen betrifft, die Continuität der Krebsfiguren in sich, ihre Continuität mit einem praeexistenten normalen Epithel und das Wachsthum der Figuren durch Apposition, auf dem gleichen Standpunkte, wie die Vermittlungspartei. Aber wir finden die Art und Weise, in welcher dieselbe sich zu dem zwischen diesen drei Thatsachen bestehenden Widerspruche, nämlich zu dem doppelten Wachsthums-Modus des Carcinoms stellt, indem sie ihn einfach als einen doppelten anerkennt und den zweiten aus dem ersten, den heterologen aus dem hemologen durch „Infection" des Bindegewebes hervorgehen lässt — wir finden diese Auslegung des Zusammenhanges zwischen den drei anzuerkennenden und dennoch widerspruchsvoll erscheinenden Thatsachen nicht befriedigend, und suchten in dieser Beziehung stets nach einer mehr zusagenden einheitlichen Erklärung. — Diese, wie übrhaupt unsere erneute Ueberzeugung von jenen drei Thatsachen, ganz besonders aber von dem Wachsthume der Krebsfiguren durch Apposition, knüpft sich für uns an eine specielle Beobachtung, welche wir, zumal sie sich auf einen in ärztlicher und makroskopischer Hinsicht lehrreichen Fall bezieht, hiemit in extenso darlegen wollen:

An der Leiche eines 52 J. alten Mannes v. G...s, aus der Praxis der H. H. Doctoren *Herz* und *Maier* wurde am 6. März 1880 im Leichenhause zu Würzburg durch Herrn Dr. *Boehmer* die Section gemacht,

Anamnestisch mag dem Protokoll vorausgeschickt werden, dass der Verstorbene von ziemlich fettreichem Körper war, früher Alkoholica immerhin excessiv genossen, überhaupt unregelmässig gelebt und ein halbes Jahr vor seinem Tode sich in laryngoskopische Behandlung begeben hatte. Man nahm ein krebsiges Pseudoplasma der Giessbeckenknorpel an, vermied Aetzungen und beschränkte sich auf desinficirende Inhalationen von hypermangansaurem Kali, welche jedoch in letzter Zeit den ausserordentlichen üblen an Lungengangraen erinnernden Geruch des Auswurfs nur unvollkommen beseitigen konnten.

Seit Jahren bestand Lungen-Emphysem und zeitweise Abnormität der Herzaction, welche letztere mit Rücksicht auf die bestehende Polysarcie auf Fettherz bezogen wurde.

Gegen Ende traten heftige stenocardische Anfälle auf, wobei jedoch der Larynx nicht betheiligt war, möglicherweise aber die aufgefundenen granulirten Nieren mitwirken konnten. Diese Anfälle wurden im letzten Monate mit Erfolg durch starke Morphium-Injectionen bekämpft.

Eine wirkliche Laryngostenose bestand niemals, vielmehr blieb stets ausreichender Athemraum im Larynx übrig und auch ein einziger durch momentane Verengerung des Larynx (wohl in Folge krampfhafter Action) charakterisirter Anfall, welcher bereits an Tracheotomie denken liess, ging ohne diese Operation vollständig vorüber.

Von Syphilis-Infection nichts bekannt.

Die Stimme war in der letzten Zeit heiser, doch vernehmbar, es bestanden Schlingbeschwerden und häufiges Sich-Verschlucken.

Das intellectuelle Leben war niemals sehr hoch entwickelt, sank aber während der letzten Jahre erheblich, doch bestanden Bewusstsein und Zurechnungsfähigkeit bis zuletzt.

Das Gehen fiel schon seit Jahren, ohne dass eine Lähmung vorhanden war, sehr schwer, so dass meist das Zimmer gehütet wurde.

Sectionsbefund.

Mittelgrosser, an den Extremitäten und dem Gesichte sehr abgemagerter Körper. In den Bauchdecken, um die Nieren und subpericardial noch ziemlich reichliche Fettlagen. Unterleib stark aufgetrieben.

An der äusseren R. Larynxwand, sowie an der R. seitlichen und der R. Hälfte der hinteren Schlundwand, also durchaus an der R. Hälfte der Fauces, befindet sich eine zusammenhängende Exulceration, welche ausgebreitet etwa den Raum einer vola manus einnimmt. Dieses grosse Geschwür zeigt eine schwärzlich missfarbige, übelriechende, gross- und kleinhöckerige, stellenweise kleinkörnige Oberfläche. Dasselbe hat auch die R. Seite der Epiglottis ergriffen und das äussere Drittel derselben zerstört,

so dass letzteres völlig fehlt, und der Rest der Epiglottis mit unebener, kleine, weisse Körner zeigender, höckeriger Grenze an das Ulcus stösst. Ueberdies durchbrach die grosse Ulceration den Larynx mehrfach von aussen her, einmal in der Nähe des R. Giessbeckenknorpels und dann weiter abwärts im R. Sinus Morgagni, gleichzeitig die Schleimhaut der letzteren nach Innen stülpend, so dass der Sinus ausgefüllt erschien. Duch beide zackige Perforations-Oeffnungen war eine Sonde in den Kehlkopf einführbar.

Der L. Sinus Morgagni, wie überhaupt die L. Hälfte des Larynx und der Trachea, von normaler, wenn auch hyperämischer, Schleim bedeckter Mucosa.

Eine vollkommen ausreichende Passage für die Luft blieb im Kehlkopfe frei, nur versteht es sich schwer, wie die Epiglottis genügend schliessen konnte.

Auch die Pharynx-Schleimhaut war gerade in der Tiefe des Recessus zwischen Larynx und Pharynx von dem Ulcus durchbrochen und eine eitrige Zerstörung zog sich von hier mit schwärzlicher Farbe in die Tiefe des Bindegewebes und der Musculatur des Halses. Das gesammte grosse Geschwür zeigt unter der schwärzlichen obersten Decke auf senkrechten Schnitten weissliche, weiche, saftige, körnerartig geballte Massen und Einsprengungen bis zur Grösse einer halben Linse, doch meist kleiner unter welchen kranken Gewebsantheilen dann anscheinend ziemlich unveräudert das Gewebe der benachbarten Organe, Muskeln, Bindegewebe folgt: Die schwärzliche Missfarbe kommt auf Rechnung eines rapiden, mit Blutung verbundenen Zerfalls der pseudoplastischen Massen, welche in das Geschwür eingetragen sind. Man hat also vom blossen Auge den Eindruck eines in geringer Dicke stark flechenhaft ausgebreiteten, körnigen, exulcerativ, zerfallenen Pseudoplasmas, welches man makroskopisch nach Allem für einen Schleimhaut-Epithelkrebs zu halten geneigt sein wird. Hiebei mag von vornherein bemerkt werden, dass secundäre Ablagerungen dieser Neubildung im ganzen Körper nicht aufgefunden wurden.

Glandula thyreoidea gleichmässig etwas vergrössert, körnig, nicht colloid degenerirt, einfach hyperplastisch.

Die in der Nachbarschaft der Ulceration hinziehende Carotis communis dextra und ihre beiden Hauptäste, — die

interna jedoch nur bis zum foramen carot. exter. — in hohem Grade atheromatös entartet, von starren, mit knochenharten, kalkigen Blättchen und Platten durchsetzten sclerotischen Wandungen.

Carotis int. sin. beim Eintritt in die Schädelhöhle ebenfalls atheromatös degenerirt, hart und völlig weiss, während die entsprechende Stelle der R. Carot. int. biegsam, bläulich transparent und fast gar nicht erkrankt ist.

Im L. Pleurasacke etwa 2 Liter bräunlich gefärbter, stark von Blutroth tingirter seröser Flüssigkeit. L. Lunge frei, ihre Pleura, soweit sie die Flüssigkeit berührt, in Maceration begriffen, dunkel braunroth; leichte Faserstoff-Anflüge sowohl auf dem L. Ober- als Unterlappen; jener mässig, dieser stark comprimirt; beide zumal der Unterlappen mit missfarbigem Serum infiltrirt; im Unterlappen überdiess die Zeichen beginnender entzündlicher Anschoppung (hypostatischer Pneumonie), trotz Compression und vorgeschrittener cadaveröser Zersetzung des Lappens in der in ihm erhaltenen und ihn umgebenden Flüssigkeit.

Circumscripte gangränescirende Herde auf in die Lunge gelangte Partikeln des zerfallenen pseudoplastischen Ulcus zu beziehen, lassen sich nicht constatiren.

R. Lunge wenig eingesunken, frei; partiell luftkissenartig gebläht, in hohem Grade kleinblasig emphysematös. Auf dem Schnitt das Parenchym blutarm, ohne andere als die erwähnte Veränderung. Hochgradige Bronchitis; beiderseits die stärkeren Bronchien mit purulentem missfarbigen Schleim gefüllt.

Bronchialdrüsen pigmentirt, nicht vergrössert.

Herz stark erweitert; ein zwanzigpfennigstückgrosser Sehnenfleck vorn auf dem L. Ventrikel. Letzterer nur dünnwandig; seine Musculatur, sowie die des Septum sehr anämisch, lehmgelb, überaus brüchig. Vom blossen Auge beurtheilt liegt eine hochgradige parenchymatöse Fettdegeneration der Muskulatur vor; doch zeigt eine vorläufige mikroskopische Untersuchung, dass überdiess eine ausgedehnte Myocarditis im Spiele ist, als deren Product erhebliche mit feinkörnigem Pigment durchsetzte, stark vascularisirte Bindegewebsinseln zwischen den Muskelnfasern und auf Kosten derselben auftreten.

Mitralis ohne sonderliche Veränderung; aber die Semilunares Aortae dadurch auffallend, dass die beiden nach dem Schnitte

durch den rechten Herz-Rand nach Rechts zu liegen kommenden, einander direct benachbarten Taschen, in deren jede eine Art. coronaria cordis mündet, durch eine so niedrige, dazu noch gefensterte Zwischenwand getrennt sind, dass sie wie ein einziger grosser Sinus erscheinen. Offenbar handelt es sich hier um einen Effect der Atheromatose, denn beide Taschen sind ausserdem mit kalkigen Spangen und weissen, harten Einlagerungen, welche sich auch reichlich im aufsteigenden Theile der Aorta und in deren übrigem Verlaufe finden, durchsetzt, und es zeigen sich dabei die vereinigten beiden Taschenklappen sehr starr, sowie die Reste ihrer fensterähnlich durchbrochenen Zwischnewand beträchtlich verdickt und rigid, so dass diese Wand eben durch den atheromatösen Process so stark zusammengeschrumpft erscheint. Gleichwohl wurde durch diese Veränderung der Aorten-Klappen, wie erwähnt, eine Hypertrophie des L. Ventrikels nicht bewirkt, vielmehr besteht neben der Dünnwandigkeit desselben eine gewisse Dilatation, welche im Grunde auf alle Herz-Höhlen sich erstreckend, die Verbreiterung des Organs zu Wege bringt.

Die sehr dünne Wand des R. Ventrikels wird überdiess zumeist vom subpericardialen Fett gebildet, wie denn zwar vorwiegend rechts, aber doch auch überhaupt, ein ziemlich hoher Grad von Obesität des Herzens besteht. Die Aussenfläche des Herzens zeigt ebenfalls reichliche submyocardiale Fettmassen. Tricuspidal- und Pulmonal-Klappen ohne Veränderung. Starke cadaveröse Imbibitions-Röthe des Endocardium auf beiden Seiten; eine halbmarkstückgrosse Stelle am Septum im R. Ventrikel vom Endocardium wie entblösst, so dass die lehmgelbe Muskulatur. von einzelnen kleinen Blut-Coagulis bedeckt, unmittelbar zu Tage liegt. Adhäsionen zwischen Herz und Pericardium parietale bestehen nicht. —

Leber oberflächlich cadaverös verfärbt. Parenchym blutarm, körnig, ohne sonstige Veränderung.

In der Gallenblase ein schwarzgrüner Gallenstein von Grösse und Gestalt einer Pflaume.

Milz normal gross, von nicht sonderlich verändertem Parenchym.

Auch im Tractus intestinalis Nichts Abnormes, nur bestand bei völligem Collabirtsein des Dünndarms starker Mete-

orismus des Dickdarms, von der Valvula Bauhini bis zum Rectum (Morphiumeinwirkung?)

In der normalen Blase sparsamer gelber Urin.

Beide Nieren fast um $^1/_3$ verkleinert; Oberfläche mit zahlreichen, kleinen Granulationen bedeckt, zwischen welchen stellenweise Gruppen grösserer Parenchym-Körner stehen. Kapsel zwar fest mit der Oberfläche verbunden, gleichwohl mit einiger Gewalt ziemlich gut ohne Zerstörung des Organs abzuziehen; mächtige Fettkapsel, ebenso reichliches Fett vom Hilus her in die Niere vordringend, so dass letztere auf eine viel geringere Masse Parenchym reducirt und namentlich die Corticalis in hohem Grade verschmälert erscheint. Dabei hat die Rindensubstanz eine braunrothe Farbe, welche nicht erheblich gegen die der Pyramiden absticht. Einige kleine Harncystchen an der Oberfläche. Auf dem Frontalschnitte lassen sich tiefer in der Rindensubstanz z. B. in den Bertinischen Säulen deutliche Granulationen nicht erkennen.

Die eintretenden grossen Nieren-Arterien-Aeste starren sämmtlich auffallend, sind sichtlich von sclerosirten Wandungen.

Schädel klein, schmal, wenig Diploe enthaltend; an der Dura und in den weichen Hirnhäuten keine bemerkenswerthe Veränderung. Mässig starke Pacchionische Granulationen. Zu beiden Seiten des Sulcus longitudinalis ziemlich viel Serum in den Subarachnoidealräumen. Ausser der erwähnten starken partiellen Atheromatose der Carotis sin. nach deren Eintritt in den Schädel sind keine beträchtlichen Veränderungen der Arterien sichtbar.

Gehirn sehr anämisch und dabei ödematös; Windungen zumal der frontalen Partie wenig ausgebildet, wenig reich entwickelt.

In den Ventrikeln kaum einige Tropfen Serum Corpora striata und Thalmi optici, sowie die Masse des Klein- und Grosshirns überhaupt ohne vom blossen Auge bemerkbare Abnormität.

Mikroskopischer Befund.

Das grosse Larynx- und Pharynx-Geschwür mit den unmittelbar benachbarten Theilen, den Muskeln, dem Bindegewebe

und dem Kehlkopfe selbst wurde 14 Tage lang in einer Lösung von 3% doppelt chromsauren Kalis und ½% reiner Chromsäure, hierauf aber in Spiritus vini rectificatissimi conservirt, in welchem letzteren eine leidlich genügende Consistenz der Gewebe sich nach Wochen erreichen liess. Die Untersuchung des frischen Präparates unterblieb wegen des bereits hochgradigen Zerfalls des Geschwürs. Ein mit der Scheere abgetrenntes Knötchen der Geschwürsfläche, dem 12^h in der Chromlösung gelegenen Präparate entnommen und in Glycerin zerzupft, zeigte in jedem Gesichtsfelde eine ziemliche Anzahl sogenannter „Globes epidermiques“, herausgefallene Platten-Epithel-Zellen-Nester, welche aus knospenartig zusammengefügten auf der Kante stehenden, concentrisch geschichteten Platten-Epithelien bestehend, in dieser Art und Anzahl für Epithel-Krebs ganz charakteristisch sind. Es wäre also auch intra vitam vorliegenden Falles für den einigermassen geübten Mikroskopiker leicht gewesen, durch Ueberstreichen mit der Klinge einige Partikeln des zerfallenen Geschwürs zu gewinnen und aus dem zerzupften Präparate mit ziemlicher Sicherheit den Epithelkrebs zu diagnosticiren. Senkrechte Schnitte, durch die Höcker der Geschwürsfläche geführt, erweisen den pseudoplastischen Ulcerationsprocess als einen relativ oberflächlichen, an eine wenige Linien dicke, durch Chrom graubraun gefärbte Zone gebunden, unter welcher zum Theil schon in geringer Tiefe anscheinend gesundes weisses Bindegewebe oder rothe quergestreifte Muskulatur folgt. Solche senkrechte Schnitte zeigen bereits bei schwacher Vergrösserung stets zweierlei Antheile: strangartige, keulenförmige, oder auch netzartig, plexusähnlich zusammenhängende, dann wieder dendritisch, quirlartig verzweigte Figuren, lediglich aus eng zusammengepackten, concentrisch knospenartig geschichteten, grossen Platten-Epithelien ähnlichen Zellen bestehend und ein bindegewebiges Stroma, in welchem jene Figuren sich verbreiten. Man hat also offenbar einen Platten-Epithelkrebs vor sich. Was die Figuren desselben betrifft, so sind sie in Wirklichkeit durchweg in sich continuirlich zusammenhängend, trotzdem sie natürlich stellenweise in Folge der Schnittrichtung scheinbar isolirt auftreten und durch Stromazüge unterbrochen werden. Uebrigens enthalten die Figuren ausser den Plattenepithelien mit ihrem meist rundlichen zuweilen colossalen Kerne

nur noch eine verschwindend geringe Quantität formloser, kleinkörnig geronnener Klebemasse. —

Mit Bestimmtheit kann man ferner aussagen, dass innerhalb der Figuren die am meisten peripher gelegenen Plattenepithelschichten die jüngeren, die mehr central gelegenen aber die älteren sind. Hiefür lassen sich mehrere Beweisgründe anführen; Erstens folgt das jüngere Alter der peripherischen Schichten aus der Verhornung der centraler liegenden Zellen, welcher regressive Vorgang an sehr vielen Stellen Platz gegriffen hat und zu dem bekannten Bilde der concentrisch geschichteten Globes epidermiques wesenlich beiträgt. Durch die Verhornung wird der Kern undeutlich und das ganze Zellgebilde verliert den zelligen Charakter ziemlich vollständig; es gestaltet sich einem Hornschüppchen, Epidermisschüppchen ähnlicher. Hienach schon ohne besondere mikrotechnische Behandlung als verhornt erkennbar, verrathen sich vorliegenden Falles diese centralen degenerirten Plattenepithelmassen auch bei Behandlung mit Jod-Glycerin-Essigsäure durch ein (trotz der Chrombehandlung) energisch auftretendes Jodroth, eine mikrotechnische Thatsache von Interesse, welche auf Veranlassung des Herrn Dr. *Boehmer* bereits in den Dissertationen von *Bertram* im Jahre 1879 „Beiträge zur path. Histologie der secundären Carcinome“ und von *Schirmer* im Jahre 1880 „über den Epithelkrebs des Penis“ constatirt wurde. Mit Jod-Schwefelsäure liess sich aber auch diesmal keine Reaction erreichen. Uebrigens wirkten ausserdem alle Tinctionen, besonders der Hämatoxylin-Alaun, mit grosser Energie auf die verhornten Plattenepithelien, so zwar, dass dabei eine gewisse Transparenz der kräftigen Färbung auffiel, eine Durchsichtigkeit, welche offenbar ebenfalls auf Rechnung der Verhornung gesetzt werden muss.

Des Weiteren wird das jüngere Alter der äusseren Zellenlagen in den Krebsfiguren durch die viel zartere Beschaffenheit, die geringe Grösse, den deutlichen Kern, ebenso durch die zuweilen fast cylinderepithelähnliche, jedenfalls durchaus typische Gestalt der peripheren Zellen, sowie durch die normale Tinction derselben nach Anwendung von Hämatoxylin-Alaun, mit Accentuation des Kerns, wie sie sich bei allen jungen Zellen befindet, bewiesen. Durch Jod tritt an den peripherischen Lagen nicht die geringste in das Rothe spielende Färbung ein. Dieser dif-

ferente Charakter der peripherischen Zellen gegenüber den centralen unterscheidet mit und ohne Tinction beide Arten von Zellen-Lagen so gründlich von einander, dass die centralen von den peripheren zuweilen wie von einem ganz andersartigen zartzelligen Saume umgeben erscheinen.

Drittens wird das jüngere Alter der äusseren Schichten in den Krebsfiguren durch folgenden Umstand dokumentirt: Während central anscheinend fast todt die Massen der verhornten concentrisch geschichteten Zellen liegen, zeigt sich an den peripheren Abschnitten der Figuren das rastlos fortwuchernde Leben des Pseudoplasmas in Form kleiner, dreieckiger, rundlicher, cylindrischer Zapfen, welche von noch zarteren Zellen, als den im Saume der Krebsfiguren liegenden, gebildet und seitlich oder am abgerundeten Ende der Figuren gleichsam in das Stroma hinausgeschoben, offenbar die ersten Andeutungen weiterer Verzweigungen und Verästelungen jener Figuren darstellen, also das Wachsthum derselben vermitteln. Aber es steht nach Obigem nicht allein fest, dass diese zelligen Zapfen die jüngsten Antheile der Krebsfiguren darstellen, sondern man kann vorliegenden Falles auch den Beweis führen, dass solche jüngsten Zapfen nicht durch Wucherung der Krebsfigurenzellen, also nicht als wirkliche Auswüchse oder Sprossen dieser Figuren, dass sie vielmehr durch Apposition mittelst Thätigkeit der Stroma-Bindegewebszellen entstanden sind, und den Krebsfiguren gleichsam nur aufgeklebt wurden. Auf diesen Punkt, als den wichtigsten Gewinn der betreffenden Untersuchung, wird sogleich zurückzukommen sein.

Ein directer Zusammenhang der Krebszellen-Figuren mit einer praeexistenten normalen Epithellage lässt sich an den Präparaten des mitgetheilten Falles nicht demonstriren.

Versucht man zunächst zu ermitteln, ob die vielen, in senkrecht auf die Geschwürsfläche geführten Schnitten vertical verlaufenden Krebsfiguren wohl von der epithelbedeckten Oberfläche in die Tiefe hinein-, oder aus der Tiefe an die Oberfläche hinaufgewachsen sein mögen, so findet man ebenso viele Figuren, welche eine kolbige Abrundung nach oben als solche, welche sie nach unten schicken, und ebenso viele Stämme, welche nach oben zu dendritisch zerfallen, als solche, bei welchen diess nach unten hin der Fall ist. Hienach bleibt man über die Wachs-

thums-Richtung der Figuren im Unklaren, obschon stellenweise jene beiden Figuren-Arten (kolbige Enden und dendritische Theilung) noch mehr für die Richtung des Wachsthums von innen und unten nach aussen und oben zu sprechen scheinen.

Ferner fehlt überhaupt die äussere Epitheldecke durchweg, so dass Krebsfiguren und Stroma, bedeckt von Blutkörperchen, welche in Umwandlung zu Pigment begriffen sind, frei zu Tage liegen und Plattenepithelien wie Stromazellen (also auch jene Globes epidermiques) dem Wundsecrete beigemischt werden mussten. Von dem Nachweis der Continuität zwischen der normalen Schleimhaut-Epitheldecke und den Figuren konnte hienach nicht die Rede sein. Aber auch eine Continuität mit Drüsen-Epithelien war nicht zu eruiren. Wohl sah man in der krebsig arrodirten Epiglottis-Schleimhaut, sowie auch in der die Cartilagines arytenoideae überziehenden Mucosa dicht am Knorpel zahlreiche acinöse Schleimdrüsen, von denen einige intakt, andere in kleinzelliger, die Drüsenbläschen-Lumina ausfüllender Hyperplasie begriffen waren, während andere endlich an Stellen mancher Drüsenbläschen Globes epidermiques zeigten. Die Verdrängung mancher acinöser Schleimdrüsen durch Krebsmasse war also erwiesen; aber als Ausgangspunkt, als eigentlichen Entwicklungsherd der Krebsfiguren konnte man diese Drüsen unmöglich erkennen, da in ihrer Nachbarschaft zwar vereinzelte Krebsfiguren zu sehen waren, keineswegs aber in einer Massenhaftigkeit oder Entwicklungsenergie, wie dies in der Nähe eines Hauptherdes des ganzen Krankheits-Processes vorausgesetzt werden müsste. Im Gegentheile waren manche der krebsig ergriffenen Schleimdrüschen gegen die weniger ergriffene Nachbarschaft hin ganz gut bindegewebig abgekapselt, ohne dass ein Durchbrechen der Hülle stattgefunden hätte und es schienen somit die Schleimdrüsen eben nur passiv dem krebsigen Processe verfallen, ganz wie so viele andere unter den einfachen und zusammengesetzten Geweben.

Was zweitens das Stroma betrifft, so wurde die Structur desselben auch hier erst bei recht kräftiger Hämatoxylin-Tinction klar; denn bei schwachen Färbungen mit diesem Stoffe erschien das Zwischengewebe vielfach keineswegs sehr zellenreich, sondern als einfaches Bindegewebe mit Bindegewebs-Körperchen und einzelnen Rundzellen. Als aber jene Tinction gelegentlich 16^h

hintereinander gewirkt hatte, trat ein Bild sehr energischen Zellenlebens in dem Stroma hervor. Uebrigens bleibt es dabei auch denkbar, dass die Entwicklung des Stromas an verschiedenen Stellen der Geschwulst eine verschiedene Höhe erreicht. In den hienach günstigsten Partien des Stromas bestand der grösste Theil desselben geradezu aus Spindelzellen, viel grösser und viel ausgebildeter, als die gewöhnlichen Bindegewebskörperchen, mit ebenfalls spindelförmigen, energisch blau gefärbtem Kern, während das zu beiden Seiten desselben als deutlicher Streifen vorhandene Protoplasma sich an den beiden Kernpolen jederseits in einen stark geschlängelten, nur grau, nicht blau tingirten fadenähnlichen Zellenfortsatz auszog. Der Körper der meisten dieser Zellen war breit und bauchig, während doch in dem gewöhnlichen Bindegewebskörperchen der Kern in der Mitte das Protoplasma ganz auszufüllen pflegt. Solche grosse Spindelzellen grenzten auch sämmtliche Krebsfiguren saumartig in unmittelbarer Nähe ein und waren dabei im Allgemeinen um so mehr über die gewöhnlichen Bindegewebskörperchen hinaus entwickelt, je näher sie den Krebsfiguren lagen. Ueberdiess fanden sich noch zahlreiche nicht spindelförmige, sondern rundlich platte Zellen mit rundem Kerne und zwar wiederum in dem Masse reichlich im Stroma vor, als man sich den Krebsfiguren näherte; dicht an denselben traten dann vereinzelte Plattenepithelien ähnliche Gebilde auf, theils noch frei, theils und gerade da, wo die Krebsfiguren einen Zapfen ausschicken zu wollen schienen, den ersten Spuren desselben aufgeklebt. Da trotzdem im Grossen und Ganzen die Stromazellen durch spindlige, die Krebsfigurenzellen durch rundliche Kerne charakterisirt erschienen, so dürften die im Stroma liegenden rundkernigen Zellen zwar dem Obigen zufolge als Abkömmlinge der Stromazellen, zugleich aber auch als Uebergangsgebilde zwischen diesen und den Anfangs freien, schliesslich den Krebsfiguren aufgeklebten epithelioiden Platten d. h. den echten Krebs- und Krebsfigurenzellen zu betrachten sein.

Man gewinnt also vorliegenden Falles die Ueberzeugung, dass die mehrfach erwähnten zelligen Zapfen, welche in den Krebsfiguren auftreten, um sich späterhin zu zelligen Kolben, Strängen etc. auszubilden und dadurch das Wachsthum zu bewirken, den letzteren seitlich oder endständig durch Action des

Stromas insofern aufgelöthet, aufgeklebt werden, als die Stroma-Bindegewebszellen, proliferirend, Anfangs rundliche, dann Plattenepithelähnliche Zellen liefern, welche sich eine nach der anderen an eine entsprechende Stelle der Krebsfiguren ansetzen und hiedurch eine kleine zapfenartige Protuberanz an derselben zu Stande bringen. Dabei hängt offenbar die Festigkeit dieser Ueberzeugung von der Sicherheit ab, mit welcher man einerseits die Reihenfolge der Uebergangsgebilde von den Stroma-Spindelzellen bis zu den plattenepithelioiden Krebsfiguren-Zellen, anderseits das successive Angeklebt- und Aufeinandergeklebtwerden derselben an eine hiedurch gewisse Protuberanzen erhaltende Krebsfigur, also die wirkliche Thatsache der Apposition constatiren zu können glaubt. Die eigentliche Arbeit bei der Vergrösserung der Krebsfiguren wäre somit vollständig auf Seiten des Stromas, während natürlich daneben die Continuität der Krebsfiguren zweifellos bestehen bliebe und die letzteren etwa wie ein zusammenhängender, Stroma und Organ durchwachsender ramificirter Stock dastanden, welcher gleichsam für immer neue (zellige) Crystallisation die Anhaltspunkte bieten, vielleicht auch in einer uns nicht näher bekannten Weise attrahirend auf die Stromazellen-Brut wirken würde, so dass diese sich an jenen verzweigten und sich immer weiter verzweigenden Stock anzusetzen, ihn zu vergrössern und dabei gleichzeitig seinen epithelioiden Elementen erst ähnlich, schliesslich aber gleich zu werden die Tendenz erhielte. Für den Nachweis des continuirlichen Zusammenhanges der Krebsfiguren mit einer praeexistenten Epithellage — so wahrscheinlich, ja gewiss ein solcher Befund in anderen Fällen ist — fehlten dagegen, wie erwähnt, an dem vorliegenden mikroskopischen Material die Anhaltspunkte.

Greifen wir hienach auf unsere einstweilen unterbrochene Deduction zurück, indem wir den soeben dargelegten Fall hinsichtlich des durch ihn illustrirten Appositions-Modus des Krebsfiguren-Wachsthums für sich selbst sprechen lassen, so fragt es sich nunmehr, welche einheitliche Erklärung wir unserestheils für das anfängliche, anscheinend durch zapfenartiges Vordringen des normalen Epithels und zugleich für das spätere, durch Ap-

position von den Bindegewebszellen des Stromas aus erfolgende Wachsthum der Krebsfiguren zu geben im Stande sind. Die Antwort besteht darin, dass wir auch das anfängliche Wachsthum (gerade so wie das spätere) einfach durch Apposition von Seiten der benachbarten Bindegewebszellen also in heterologer Weise erfolgt glauben. Macht man uns aber darauf aufmerksam, dass diese Ersten Epithelzapfen, Stränge und Sprossen, welche man in das erkrankte Organ, z. B. in die Haut von der normalen Epitheldecke her, eindringen sieht, offenbar in derselben Weise producirt werden, wie die normalen Epithelschichten überhaupt, mit dem einzigen so zu sagen nur topographischen Unterschiede, dass das neu zu Stande kommende Epithel bei Carcinom nicht in regelrechten horizontalen Schichten, sondern in anderer Orts-Richtung, nämlich in der Direction auf die Tiefe des Organs hin und desshalb in Zapfen- und Sprossen-Form abgelagert werde, und dass gerade diese auffällige Aehnlichkeit des anfänglich pathologischen Wachsthums-Modus mit dem normalen Wachsthume, resp. der fortwährenden Regeneration des normalen Epithels der Grund sei, aus welchem man jenes patholog. Wachsthum auf denselben homologen Modus zurückführen zu müssen glaube, wie das zuletzt erwähnte normale Wachsthum überhaupt. Hält man uns diess entgegen, so zögern wir nicht, noch einen Schritt weiter zu gehen, nämlich die soeben angerufene Aehnlichkeit der beiden Wachsthums-Arten zwar vollständig zu acceptiren, jedoch eben beide nicht für homologe Epithelhyperplasien, vielmehr beide (d. h. ausser dem anfänglichen Wachsen des Carcinoms auch das normale perpetuirliche, regeneratorische Wachsen des normalen Epithels) für heterolog, also durch Apposition seitens der benachbarten Bindegewebszellen erfolgende Vorgänge zu erklären. Die Behauptung, dass die untersten Schichten des sogenannten Malpighischen Netzes der Haut, von welchen aus doch offenbar alle darüber ausgebreiteten Zellenlagen bis zu den epidermoidalen hin, ihren Ursprung nehmen und ihre Erneuerung ableiten, dass diese untersten zarten Zellschichten des Rete ihrerseits von den Zellen des benachbarten Bindegewebes aus geliefert, neu producirt, regenerirt, dass also die untersten Rete-Schichten durch heterologe Apposition von Bindegewebszellen aus gebildet würden, diese Behauptung ist nicht neu. Direct beweisen lässt sie sich freilich

nicht in strikter Art, noch weniger aber widerlegen; denn die Gegner unserer Behauptung sind nicht im Stande, ihrerseits einen anderen Wachsthums-Modus des Epithels positiv beweisen zu können, während doch ganz unzweifelhaft die Thatsache des fortwährenden Nachwachsens der Epithelschichten vorliegt, dieser Vorgang also doch auf irgend eine Weise zu Stande kommen muss. Und wenn die Gegenpartei meint, durch die entwicklungsgeschichtliche Lehre von dem ewigen Getrenntbleiben der Producte verschiedener Keimblätter das Entstehen epithelialer Bildungen aus Bindegewebszellen als unmöglich erwiesen zu haben, so begeht sie, wie wir oben dargelegt zu haben glauben, insofern eine Petitio principii, als jenes ewige Getrenntbleiben selbst noch erst erwiesen werden soll. Thatsache ist nur, dass in bekannter Art die Keimblätter selbst sich einmal trennen; das perpetuirliche Getrenntbleiben aller Producte dieser Keimblätter ist keine Thatsache, sondern eine Behauptung.

Unter diesen Umständen bleibt es also, wie diess übrigens bei anderer Gelegenheit oft genug und vielleicht zu oft geschehen ist, immerhin erlaubt, statt aus dem Normalen auf das Pathologische, auch einmal aus dem Pathologischen auf das Normale zurückzuschliessen und den bei den Krebsfiguren exact beobachteten Vorgang des Wachsthums-Modus durch Apposition von den Bindegewebszellen her, auf das normale Wachsthum epithelialer Schichten zu übertragen. Dass es sich übrigens bei den Schleimhäuten ähnlich verhalten wird wie bei der Haut, so zwar, dass die tiefste Lage des Schleimhaut-Epithels, (oder wenn nur Eine Lage existirt diese selbst) aus den Zellen des anliegenden Bindegewebes wächst und sich regenerirt, erscheint denkbar genug und es fehlt auch nicht an manchen Anhaltspunkten, um das Entstehen und die Regeneration der Drüsenepithelien (in den grossen selbständigen, wie in den kleinen accessorischen Drüsen), ebenfalls auf das benachbarte oder das interstitielle Bindegewebe zurück zu führen. Den detaillirten Beweis in dieser Hinsicht, soweit er überhaupt durchführbar ist, an dieser Stelle zu bringen, sind wir freilich durch den uns zugemessenen Raum verhindert. Was nun den anfänglichen Wachsthums-Modus des Carcinoms betrifft, so würden wir im Uebrigen, ganz wie die an der homologen, hyperplastischen Entstehungsweise der frühesten Krebs-Zapfen festhaltenden Gegner, jenen Modus als ein nur topographisch,

nur in der Richtung verschobenes, in die Tiefe dringendes, sonst aber dem normalen völlig gleiches Wachsthum, gerade desshalb jedoch (in der soebeu ausgeführten Art) als einen heterologen von den benachbarten Bindegewebs-Zellen geleisteten Act betrachten. Inzwischen glauben wir auch an solchen primär eindringenden epithelioiden Zapfen ganz ähnliche kleine sprossenartige Auswüchse und ihr Zustandekommen durch Apposition von Seiten grosser, Anfangs allerlei zellige Uebergangsgebilde, schliesslich aber epithelioide, sich den Zapfen aufklebende Zellen liefernder Bindegewebszellen, uns durch directe Beobachtung überzeugt, wenigstens von diesem Allen so viele Andeutungen wahrgenommen zu haben, dass wir uns zu dem obigen Schlusse doppelt berechtigt halten. Wie erwähnt, liefert gerade in dieser Richtung der specieller besprochene Fall allerdings keine Beweismittel.

Fassen wir also das Wesentliche des zuletzt Gesagten zusammen, so geht unsere Behauptung dahin, dass das Wachsthum der, wie auch wir annehmen, in sich durchaus continuirlichen Krebszellen-Figuren nach einem einheitlichen Modus, nämlich stets durch heterologe Apposition epithelioider, von den Bindegewebszellen des Stromas gelieferter Zellen erfolgt, sowohl während der ganzen späteren, als auch während der anfänglichen Wachsthumszeit des Pseudoplasmas, während welcher letzteren die Krebsfiguren, auch unserer Ueberzeugung nach, in continuirlichem Zusammenhange mit einer praeexistenten normalen Epithellage sich befinden.

Zum Schlusse sei bemerkt, dass wir die Anregung zu dem im Obigen dargelegten Gedankengange, die Sections- und Mikroskopie-Berichte über den eingehend mitgetheilten Fall und manchen orientirenden guten Rath bei unserer Arbeit der Gefälligkeit des Herrn Dr. *F. Boehmer* in Würzburg verdanken.

